

ANNÉE 1951

THÈSE

POUR LE

N° 722

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Françoise, Hélène ROFORT-BLANGY

Née le 12 janvier 1924 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

A propos d'un cas de

Cirrhose bronzée

et d'une

**infiltration lipomateuse diffuse
consécutive à l'emploi de la Testostérone**

Président : L. JUSTIN-BESANÇON, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE VIGNÉ Éditeur

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

—
1951

ANNÉE 1951

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Françoise, Hélène ROFORT-BLANGY

Née le 12 janvier 1924 à Paris

*Présentée et soutenue publiquement le***A propos d'un cas de
Cirrhose bronzée
et d'une****infiltration lipomateuse diffuse
consécutive à l'emploi de la Testostérone***Président : L. JUSTIN-BESANÇON, Professeur.*

PARIS

LIBRAIRIE VIGNÉ Éditeur

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MEDECINE

1951

DOYENS HONORAIRES :
MM. BALTHAZARD, BAUDOUIN.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBERTIN, BALTHAZARD, BASSET, BAUDOUIN, BRINDEAU, CARNOT, CHEVASSU,
CHIRAY, CLERC, DELBET, HARTMANN, HEITZ-BOYER, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY,
LEMIERRE, LHERMITE, LOEPER, MARION, MULON, OMBRÉDANNE, ROUVIÈRE, SANNIÉ,
SÉBILEAU, SÉZARY, TANON.

DOYEN.....	Léon BINET. <i>Membre de l'Institut.</i>
ASSESSEUR	Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	OLIVIER.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	{ BROCC. CADENAT. MONDOR. QUÉNU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	FÈVRE
Clinique chirurgicale orthopédique	MERLE D'AUBIGNÉ.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRÉ (R.).
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY.
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER.
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE.
Cliniques médicales	{ BÉNARD (H.). LAROCHÉ (G.). HARVIER, LIAN.
Clinique médicale propédeutique	P. VALLÉRY-RADOT.
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS.
Cliniques obstétricales	{ LANTUÉJOUL. LÉVY-SOLAL. PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	RICHET.
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER.
Clinique de puériculture	LELONG.
Clinique stomatologique	DECHAUME.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE.
Clinique thérapeutique médicale	CHABROL.
Clinique de la tuberculose	BERNARD (Et.).
Clinique urologique	FÉY.
Embryologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BARIÉTY.
Histologie	CHAMPY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	JUSTIN-BESANÇON.

Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du travail	DESOILLE.
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD.
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART D'ALLAINES.
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales	DE GENNES.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Physique médicale	STROHL.
Radiologie médicale	DESGREZ (Henri).
Rhumatologie	COSTE.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	TURPIN.
Cancérologie	OBERLING.
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. BULLIARD (*Histologie*), CORDIER (*Anatomie*), DOGNON (*Physique médicale*), HALPHEN (*O.R.L.*), JAYLE M. (*Chimie médicale*), M^{lle} J. LÉVY (*Pharmacologie*).

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

Anatomie	{ N...
	{ DELMAS.
	{ DEBEYRE.
Anatomie pathologique	{ DELARUE.
	{ M ^{lle} GAUTHIER-VILLARS.
Bactériologie	{ BONNET.
	{ FASQUELLE.
Biochimie médicale	{ ETTORI.
	{ SCHAPIRA.
Dermato-Syphiligraphie	{ DEGOS.
Histologie	{ COUJARD.
	{ DESCLAUX.
Hydrologie	{ DEBRAY.
Hygiène	{ BOYER.
	{ DEPARUS.
Médecine légale	{ DEROBERT.
Neurochirurgie	{ PUECH.
Neurologie	{ DE SÈZE.
	{ DIGONNET.
Obstétrique	{ MAYER.
	{ SUREAU.
	{ VARANGOT.
Ophtalmologie	{ OFFRET.
Oto-rhino-laryngologie	{ AUBIN.
Parasitologie	{ BRUMPT, L. C.
	{ FÈVRE,
	{ HUGUIER,
	{ LÉGER,
	{ PADOVANI.
Pathologie chirurgicale	{ PATEL.
	{ ROUX,
	{ RUDLER,
	{ SICARD,
	{ N...
Pathologie expérimentale	{ MERKLEN.

MM.

	BROUET.
	CACHERA.
	DECOURT.
	DREYFUS (Gilbert).
	FAUVERT.
	GARCIN.
Pathologie médicale	HAMBURGER.
	KOURILSKY.
	LAMY.
	LENÈGRE.
	MARCHAL.
	MAURIC.
	SOULIÉ.
Pédiatrie	LAPLANE.
	MARIE (Julien).
Pharmacologie	CHEYMOL.
Physiologie	BARGETON.
	PARROT.
Physique médicale	DJOURNO.
Psychiatrie	BARUK.
Thérapeutique Agr. ch. d'ens.	BROUET.
Urologie	COUVELAIRE (R.).

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*), GATELLIER (*Clinique chirurgicale*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*), LE LORIER (*Obstétrique*), VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.

Clinique chirurgicale	AMELINE.
	FUNK-BRENTANO.
	MÉNÉGAUX.
Clinique médicale	BOULIN.
	HAGUENAU.
	MOUQUIN.
Clinique obstétricale	ECALLE.
	LACOMME.
Clinique ophtalmologique	RENARD.

MM.

Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire adjoint	M ^{lle} CHANTREUIL.

Bibliothécaire en chef	Docteur A. HAHN.
Bibliothécaires	M ^{lles} DUMAITRE.
	GOICHON.
	LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MON MARI

A MES SŒURS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR
L. JUSTIN-BESANÇON

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
MÉDECIN A L'HOPITAL BICHAT
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Qui nous a fait le très grand
honneur d'accepter la présidence
de cette thèse.*

En hommage respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. ABAZA

MÉDECIN ASSISTANT DES HÔPITAUX
MÉDECIN DE L'HÔPITAL DE VILLENEUVE SAINT-GEORGES
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Qui m'a inspiré le sujet de cette
thèse.*

Avec toute ma reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR SCHILLER

DOCTEUR EN MÉDECINE
DOCTEUR ÈS SCIENCES
CHARGÉ DE RECHERCHES

*Avec mes remerciements pour
l'aide qu'il a bien voulu m'accorder.*

A MES MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX DE PARIS

OBSERVATION

Nous reproduisons ici l'observation d'un malade de l'hôpital de Villeneuve Saint-Georges, qui a été présenté à la Société Médicale des Hôpitaux, à la séance du 10 mars 1950 par :

MM. A. ABAZA,

A. PARAF,

J. DESECHALIERS,

M. GRÉGOIRE.

Cette observation fait l'objet de notre étude.

M. M... (R), 42 ans, matelassier, est hospitalisé à l'hôpital de Villeneuve-Saint-Georges, le 11 octobre 1949, pour ascite et amaigrissement. Antécédents familiaux et personnels sans intérêt. La maladie semble avoir débuté vers avril 1949, par un amaigrissement progressif ayant atteint 20 kilogrammes en six mois accompagné d'anoxerie, de diarrhée et de douleurs vagues abdominales. On se trouve devant un malade en très mauvais état général, presque cachectique, pesant 55 kilogrammes, ayant une ascite libre, avec circulation collatérale, œdèmes des bourses et des membres inférieurs. Après ponction ascitique de 1 l. 500 et de 5 litres deux jours plus tard, on peut palper un gros foie débordant de 5 travers de doigt le rebord costal, induré et insensible. Le cœur, les poumons, le système nerveux sont normaux ; la tension artérielle est de 12,5-8. La température est sub-fébrile pendant trois jours, puis redevient normale. La radioscopie thoracique est normale ; urines sans éléments pathologiques.

Le malade nie toute habitude d'intempérance. On est frappé par l'aspect vieillot du visage, par la dépilation relative des zones pileuses pubiennes, axillaires et des sourcils avec testicules de volume réduit, mais verge d'apparence normale. On apprend que la maladie actuelle a été précédée pendant dix ans d'impuissance sexuelle totale. L'hypothèse de cirrhose hypertrophique pigmentaire, avec troubles endocriniens associés, est confirmée alors par la découverte d'une infiltration sidérosique massive des cellules hépatiques obtenue par ponction-biopsie du foie. Les différents examens de laboratoire confirment l'insuffisance hépatique et les insuffisances glandulaires associées. L'épreuve de la galactosurie provoquée montre, le 28 novembre 1949, une concentration de galactose de 22 grammes pour le premier échantillon d'urine, de 5 grammes pour le second et de 4 gr., 50 pour le troisième. L'insuffisance testiculaire est caractérisée par un taux des 17 céto-stéroïdes à 5 mgr 13 par 24 heures, le 15 octobre (dosage fait par le Dr Pierre Barbier). Il existe une discrète insuffisance cortico-surrénale, comme le démontre l'épreuve de Thorn, le taux absolu des éosinophiles étant de 568 par millimètre cube à jeun et de 642 quatre heures après l'injection intramusculaire de 1/3 de milligramme d'adrénaline. Enfin, il existe une myocardite latente, comme le prouve l'E.C.G. qui montre un bas voltage de Q.R.S. dans les trois dérivations périphériques. A signaler à ce propos que l'état cachectique du malade s'accompagne d'une fragilité particulière des téguments, qui se déchirent sous les électrodes : véritable signe d'épidermolyse de Nicolsky, comme dans la maladie de Reiter des nourrissons.

Cette cirrhose pigmentaire reste cependant monosymptomatique, en ce sens qu'il n'existe ni mélanodermie, ni diabète associés. En effet, l'épreuve d'hyperglycémie provoquée donne une glycémie à jeun de 1 gramme, avec une flèche hyperglycémique atteignant à peine 1 gr. 60 au bout d'une heure et retour des valeurs à la normale au bout de deux heures.

Le malade est mis à un traitement comportant un régime alimentaire de Patek riche en protéines et en hydrates de carbone, pauvre en graisse, des injections d'extrait hépatique à hautes doses associées à des ampoules de complexe vitaminique B et C, ainsi qu'à 6 grammes de choline par voie buccale. Le malade reçoit en outre, tous les 2 jours, l'injection intramusculaire de 25 mgr. de testostérone, suivie, le

23 novembre, de l'implantation de 600 mgr de pellets de testostérone dans la gaine du muscle sus-épineux gauche.

Les effets de ce traitement sont remarquables. Les œdèmes périphériques disparaissent, l'ascite se résorbe sans nécessiter d'autre ponction, l'appétit renaît et le malade éprouve un bien-être notable ; le poids, qui est tombé de 55 à 51 kgs le 6 novembre, après résorption de l'ascite et des œdèmes, recommence à monter progressivement. Les insuffisances glandulaires s'améliorent. L'insuffisance testiculaire s'atténue : le dosage des 17 céto-stéroïdes montre, le 20 janvier, un taux de 9 mgr. 2 par 24 heures, taux presque double du précédent. D'autre part, au cours d'une permission au mois de février, le malade s'acquitte brillamment de ses devoirs conjugaux pour la première fois depuis 10 ans. L'insuffisance cortico-surrénale semble corrigée, puisqu'une nouvelle épreuve de Thorn, le 19 février 1950, montre une réponse normale, avec une chute des éosinophiles de 582 à 160 millimètres cube, au bout de la quatrième heure.

L'évolution est surtout caractérisée par l'apparition insolite d'une infiltration graisseuse en nappe, du tronc et de la racine des membres, réalisant l'aspect d'une lipomatose diffuse et symétrique. Le faciès et le cou ne sont pas atteints. Des nappes graisseuses infiltrent la paroi thoracique antérieure, surtout mamelonnaire, où l'on sent en dedans de chaque mamelon, une masse grossièrement circulaire de la largeur d'une paume de main, plus marquée à droite qu'à gauche. Les faces antérolatérales de l'abdomen sont bourrées par des agglomérations lipomateuses sur lesquelles la peau glisse. Elles constituent un énorme tablier graisseux sus-ombilical, mais surtout sous-ombilical, tombant au devant de la région pubienne. D'autre part, les tissus sous-cutanés des bras, des épaules et des aisselles s'infiltrent de graisse de manière circulaire en « saucisson » et le malade prend l'aspect d'un lutteur forain à fausses masses musculaires énormes. La région des creux inguinaux est plus discrètement infiltrée, ainsi que la racine des deux cuisses. Dans le dos, il existe deux masses lipomateuses, séparées par un sillon médian, de la grosseur d'une orange, et deux autres, atteignant la taille d'un pamplemousse, à la face postérieure du sacrum.

L'apparition de ces dépôts de graisse ne s'accompagne d'aucun trouble humoral du métabolisme lipidique :

Cholestérol total par litre de sérum . . .	1,65	gr.
Cholestérol libre	0,70	gr.
Lipides totaux	6,60	gr.
Lécithine	1,60	gr.
Acides gras	3,275	gr.

Il ne nous est pas possible, à notre hôpital, d'étudier le pouvoir lipasique du sérum. Une biopsie du lipome sacré montra une infiltration graisseuse tout à fait banale.

Ces infiltrations continuent à s'accroître et le poids du malade atteint 70 kgs le 19 février 1950. A part la persistance du gros foie induré, il se porte parfaitement bien.

INTRODUCTION

En résumé, chez le malade atteint de cirrhose bron-
zée, on trouvait avant l'institution du traitement, les
symptômes suivants :

- Une cirrhose hypertrophique en voie de décom-
pensation.
- Des troubles endocriniens :
 - Altérations génitales,
 - Insuffisance cortico-surrénale discrète.
- Une myocardite latente que l'on peut rattacher
aux troubles endocriniens (Royer de Veri-
court).
- Une sidérose viscérale mise en évidence par la
ponction biopsie du foie.

On est tenté de considérer cette symptomatologie
comme atypique, puisque chez le malade, jamais la
mélanodermie ni le diabète ne sont apparus, contrai-
rement à la triade classique.

- Mélanodermie,
- Cirrhose,
- Diabète.

Nous n'essaierons pas de critiquer la valeur de ce
schéma ni d'en proposer un meilleur.

Notre observation n'apportera donc aucune lumière sur le problème pathogénique de la cirrhose bronzée.

Mais à son sujet, deux points vont retenir notre attention :

- 1° L'action thérapeutique de la testostérone sur les différents symptômes présentés par notre malade.
- 2° L'apparition d'une lipomatose diffuse symétrique liée à cette thérapeutique.

Cette lipomatose présente un intérêt nosologique, et pose le problème des rapports pouvant exister entre foie, hormone mâle et métabolisme des lipides, ainsi que des réactions réciproques des métabolismes entre eux.

I. — ACTION THÉRAPEUTIQUE DE LA TESTOSTÉRONE

1^o ACTION SUR L'ÉTAT GÉNÉRAL.

L'amélioration de l'état général du malade telle qu'elle ressort de notre observation est frappante.

Il était entré cachectique, ayant perdu près de vingt kilogs en quelques mois, épuisé par des troubles digestifs pénibles. Or, peu après une implantation de 600 mgr. de pellets de testostérone qui avait été précédée par des injections intramusculaires de 25 mgr. pendant 15 jours environ, le poids augmente progressivement, l'appétit revient, l'asthénie disparaît et bientôt le malade, ressentant un bien-être général, peut se lever et repartir chez lui.

Des transformations aussi rapides sont à relever dans diverses observations de cirrhose bronzée ; elles sont d'autant plus remarquables qu'elles font souvent suite à un état d'asthénie considérable qui a dans bien des cas, déterminé le malade à consulter et fait penser à une asthénie addisonienne.

Les effets remarquables de la testostérone ne doivent pas nous surprendre particulièrement.

L'action d'anabolisme protidique des androgènes est bien connue. Les eunuques traités par l'hormone mâle, à des doses moindres (5 à 10 mgr.), augmentent de poids rapidement et ce gain de poids s'accompagne d'une rétention azotée importante. Or, la quantité de protéines emmagasinées à partir de cette rétention de corps azotés est beaucoup trop forte pour être mise au compte de la seule croissance des organes génitaux. D'autres tissus sont néoformés et des données expérimentales permettent d'avancer qu'il s'agit de tissu musculaire.

Déjà, en 1938, Papanicolaou et Falk ont mis en évidence l'accroissement de la taille des muscles temporaux du cobaye sous l'action des androgènes et insisté sur le développement musculaire considérable dans la puberté précoce.

Ces phénomènes de rétention protidique intéressent d'ailleurs tous les organes. Les protides sont indispensables à la croissance de l'individu et l'organisme déficient a besoin de protides. Il n'y a rien d'étonnant à ce que, sous l'influence de ces manifestations anabolisantes de régénération tissulaire, les sensations de fatigue disparaissent, remplacées par les sensations de bien-être, voire d'euphorie, observées chez les malades.

2^o ACTION SUR LES TROUBLES GÉNITAUX.

A. — *Troubles génitaux.*

Depuis longtemps, on a insisté sur la fréquence et surtout la précocité des altérations génitales dans les cas de cirrhose pigmentaire. Nous exposerons quelques données historiques avant d'énumérer les troubles imputables à la cirrhose pigmentaire et d'examiner les effets du traitement androgénique.

En 1931, Labbé et Boulin ont signalé une association de diabète bronzé et d'infantilisme régressif.

En 1935, Royer de Véricourt s'appuyant sur une trentaine d'observations de cirrhose bronzée insiste sur l'importance des troubles endocriniens qu'il suppose même être à l'origine de cette affection curieuse et, en 1944, de Gennes, Mahoudeau et Bricaire, à propos d'un cas de cirrhose pigmentaire ayant débuté par un syndrome d'impuissance génitale, emploient pour la première fois la testostérone.

Cette observation est donnée en annexe (Observation N^o 1).

L'insuffisance testiculaire apparaît comme l'élément dominant de cette observation. Royer de Véricourt en a relevé de nombreux autres cas et dans sa thèse, les a examinés par les méthodes anatomo-pathologiques. Les coupes étudiées par Delarue

montraient « sur des testicules plus ou moins atrophiés, des tubes séminifères à lumière réduite, séparés par un tissu conjonctif abondant, lâche, hyperplasié. Dans ces tubes on ne retrouve aucun élément de la lignée séminale ».

Ces observations confirment les expériences faites en 1931 par MM. Taylor, Steven et Reid. Ces auteurs ont expérimentalement reproduit par pancréatectomie chez un chat une sidérose viscérale associée au diabète et à l'aspermie. Voici un extrait de leur compte-rendu : « Après ablation du pancréas, un chat a été conservé 224 jours après l'opération sans recours au traitement insulinique. Il a été vérifié post-mortem l'absence de tout tissu pancréatique résiduel ou accessoire, puis le foie a été examiné.

« Ce foie, non hypertrophié, était tout entier frappé par une intense hémochromatose. Les cellules de Kupfer étaient chargées d'hémosidérine et on observait en outre un début de cirrhose.

« La rate portait également à la périphérie des corpuscules de Malpighi, des grains d'hémosidérine infiltrant les cellules du reticulum.

« Les lymphatiques et les reins étaient également chargés par place, de quelques fins granules donnant les réactions du fer.

« Enfin, les testicules se trouvaient exempts de cellules de la lignée séminale ».

Traissac insiste de son côté sur l'infiltration élective des testicules par la sidérose.

Il ressort ainsi de cet ensemble de données que l'insuffisance testiculaire avec aspermie est l'un des caractères de la cirrhose bronzée.

Cette insuffisance se traduit par des troubles génitaux qui peuvent s'analyser comme suit :

— impuissance — qui peut, comme chez notre malade, précéder de longue date les autres symptômes.

— atrophie testiculaire (testicules petits, mous et sans sensibilité à la pression).

— atteinte des caractères sexuels secondaires, en particulier du système pileux (rareté des poils pubiens et axillaires, visage glabre).

On a signalé en outre certains cas d'atrophie des vésicules séminales et de la prostate.

Ce tableau suggère un déficit hormonal auquel le dosage des 17 céto permet depuis peu de donner une expression quantitative.

Dans notre observation le taux des 17 céto avant traitement était de 5,13 mgr. par 24 heures, donc passablement abaissé.

Dans les observations réunies par MM. Justin-Besançon, Klotz, Barbier et Villiaumez et présentées à la séance du 17 mars 1950 de la Société Médicale, il s'agissait d'un effondrement, le taux étant inférieur à 4.

Nous donnons en annexe, résumée, trois de ces observations (Observations 2-3-4).

B. — *Emploi de la testostérone.*

L'hormone mâle a remarquablement corrigé l'impuissance de notre malade. Cette dernière qui datait de 10 années, a disparu après une implantation de 600 mgr. de pellets de testostérone.

Une telle correction n'est pas habituelle et l'on connaît l'attitude réservée de la plupart des auteurs sur cette question. Nous constatons le succès sans prendre parti.

Il est permis de supposer que cette disparition rapide de l'impuissance est due aux fortes doses de testostérone employées.

Chez le malade traité par de Gennes en 1944, l'impuissance qui était disparue dès la quatrième injection était réapparue à la fin du traitement (25 mgr. de propionate de testostérone tous les deux jours pendant 34 jours) et avait nécessité une nouvelle série d'injections.

Sans doute les doses étaient-elles trop faibles. Pour cette raison il est certain que les greffes sous-cutanées de comprimés d'hormone mâle constituent un progrès dans le traitement des insuffisances testiculaires puisqu'elles permettent les doses fortes et une distribution plus physiologique.

Certains auteurs, malgré l'emploi de doses aussi fortes signalent qu'il est souvent nécessaire de renouveler les implants pour maintenir les résultats acquis. Il y a tout lieu de penser que l'amélioration de notre malade persiste puisque il n'est pas revenu consulter.

Chez notre malade comme dans la plupart des observations, on n'observe par contre, aucune modification ni de l'atrophie testiculaire ni du système pileux.

Quant au test des 17 cetos, deux mois après l'implantation de pellets de testostérone, il s'est relevé à 9,2 mgr. par 24 heures, c'est-à-dire qu'il a presque doublé (taux initial, 5,13 mgr.). Il est encore inférieur à la normale mais dénote une nette amélioration.

Cette interprétation doit-être éclairée par une discussion sur la signification du test des 17 cetos.

On doit admettre en effet qu'il n'y a pas liaison nécessaire et réciproque entre le degré des troubles sexuels et le taux des 17 cetostéroïdes, dont les variations peuvent être déterminées par d'autres facteurs.

En particulier, une insuffisance cortico-surrénale entraîne un abaissement du taux des 17 cetos et justement chez notre malade l'épreuve de Thorn démontrait avant traitement cette insuffisance. (Le taux absolu des éosinophiles étant de 568 par millimètre cube à jeun, et de 642 quatre heures après l'injection intramusculaire de 1/3 de mgr. d'adrénaline.

D'une façon moins certaine, on peut avancer que l'atteinte hépathique — très accusée chez notre malade — n'est pas étrangère à l'abaissement du taux des 17 cetos. Celui-ci est en effet habituel dans les cirrhoses quelles qu'elles soient (Justin-Besançon).

Observons enfin que tout état de dénutrition provoque une diminution du taux urinaire des 17 cetos.

Autrement dit le relèvement de ce taux ne prouve pas à lui seul l'efficacité de l'hormonothérapie. D'ailleurs Justin-Besançon s'appuyant sur la courbe des 17 cetos de ces malades traités par la testostérone affirme que l'élévation du taux, quand elle apparaît est « toujours très lente et très modérée » (Annexe Observations 2-3-4-).

En conclusion de cette étude sur l'action de la testostérone dans les troubles génitaux, il faut retenir que cette thérapeutique active la libido et élève le potentiel sexuel et on peut affirmer qu'elle exerce une action de suppléance et non de stimulation hypophysaire.

3^o ACTION SUR LA CIRRHOSE.

Il nous reste à étudier l'action de la testostérone sur la cirrhose de notre malade. Chez lui, les manifestations hépatiques sont primordiales puisque cette cirrhose pigmentaire reste monosymptomatique, c'est-à-dire sans diabète, ni mélanodermie.

Rappelons également, qu'outre l'hypertrophie considérable du foie, symptôme habituel de cette affection, le malade s'est présenté à l'hôpital avec une ascite volumineuse, des œdèmes aux membres inférieurs et dans un état général très médiocre, amaigri notablement, presque cachectique, avec une fragilité particulière des téguments, L'épreuve au galactose rendait manifeste l'insuffisance hépatique.

Qu'observons nous après traitement, mise à part l'amélioration de l'état général déjà signalée ?

Remarquons dès l'abord que le traitement mixte institué sur le malade, associant à la testostérone un régime de Patek complété par des vitamines B et C et 6 gr. de choline per os par jour, ne permet pas d'isoler aisément les effets de l'hormone mâle.

Nous reviendrons plus loin sur la résorption de l'ascite et des œdèmes. Par contre, nous devons constater que l'hépatomégalie n'a pas régressé chez notre malade pas plus que chez d'autres dont nous avons lu les observations. Seul De Gennes (Annexe, observation I) signale une légère diminution du foie après une première série d'injections. Mais il précise que cette régression avait commencé dès le séjour à l'hôpital avant toute injection de testostérone.

En ce qui concerne l'action directe de cette dernière sur le parenchyme hépatique seul le point de vue expérimental peut apporter une indication positive.

Les expériences de Korenchevsky, Hall, Blachman, Thomas et Howard, sur le foie de rats mâles après castration et injection d'hormones mâles ont conduit à observer une « augmentation considérable du nombre et de la taille des granules basophiles dans les cellules hépatiques aussitôt après l'injection des androgènes. Ces granules sont de nature protidique comme le prouve leur coloration et sont susceptibles d'être détruits par la pepsine et l'acide chlorhydrique ». Nos auteurs signalent encore une augmentation de volume du foie pendant les expériences et montrent que ces granules basophiles étaient en grand nombre chez les animaux mis au régime riche en protide et en acides aminés, tandis qu'ils se trouvaient en faible proportion et de petite taille chez les animaux soumis au jeûne ou au régime riche en graisses. Enfin ils étaient plus nombreux chez le mâle que chez la femelle et la castration diminuait le nombre de ces granules et le volume du foie alors que l'administration d'androgènes produisait les effets inverses.

De ces expériences sur le rat ressortirait la possibilité d'une action stimulante, spécifique des androgènes sur les cellules hépatiques.

Cependant la remarque suivante doit réduire la portée de cette conclusion : les granulations protidiques augmentent aussi bien sous l'action des androgènes que sous l'influence d'un régime riche en pro-

tides, ce qui conduit une fois de plus à mettre en relief l'action d'anabolisme protidique de la testotérone.

De leur côté, Georges J. Gabuzda et ses collaborateurs, ont publié une étude sur les influences comparées des agents lipotropiques, du régime protidique et du propionate de testostérone sur le bilan azoté de malades cirrhotiques ou atteints d'hépatite infectieuse.

Ils concluent que si la rétention azotée est insignifiante sous la seule influence de la méthionine ou de la choline, elle devient nettement appréciable sous l'influence d'injections de testostérone et qu'elle augmente encore quand on accroit la quantité de protides du régime alimentaire.

Cette dernière étude donne donc à penser qu'il peut exister une action synergique entre la rétention protidique de l'hormone mâle et le traitement classique des cirrhoses, régime de Patek associé aux acides aminés, méthionine et choline.

Les tests d'insuffisance hépatique ne permettent pas d'apprécier l'action de la testostérone, telle est la conclusion donnée par Rosenak et ses collaborateurs à la suite de traitements de cirrhose alcoolique par la testostérone. Les tests demeurent inchangés chez les malades étudiés malgré une amélioration extraordinaire de l'état général avec résorption de l'ascite et des oedèmes.

En clinique donc, dans l'état actuel de nos connaissances on ne peut affirmer que la testostérone exerce une action spécifique sur l'hépatite.

Revenons maintenant à notre malade et considérons l'action de la testostérone, cette fois spectaculaire et indiscutable, sur l'ascite et les œdèmes.

Rappelons qu'à son entrée, l'état du malade avait nécessité deux ponctions ; une première avait retiré 1,500 litre, et une deuxième deux jours plus tard, 5 l.

Le traitement entrepris, comme il a été indiqué plus haut, a permis à l'ascite de se résorber sans jamais nécessiter d'autres ponctions, aux œdèmes de disparaître, à la diurèse de redevenir normale.

Il est rare de constater au cours de cirrhoses une disparition aussi rapide et aussi franche des épanchements, même lors d'un traitement bien conduit.

Ceci nous amène au problème des rapports de la testostérone et du métabolisme de l'eau.

La pathogénie des ascites est encore mal élucidée. Des recherches assez récentes ont permis de découvrir dans les urines de cirrhotiques un principe anti-diurétique qui d'après certains auteurs (Ralli et collaborateurs) jouerait un rôle important dans la production des ascites et s'identifierait à l'hormone antidiurétique de la post-hypophyse, laquelle est habituellement inactivée par le foie.

L'excès d'hormone antidiurétique peut s'expliquer ou bien :

1) par l'absence de neutralisation de cette hormone due à la déficience du foie,

ou bien,

2) Par une hypersécrétion d'hormone due à une excitation post-hypophysaire contrebalançant une insuffisance testiculaire.

Dans le premier cas, l'hormone mâle améliorant les fonctions hépatiques rendrait au foie sa fonction d'inactivation.

Dans le deuxième cas la testostérone, en obviant à l'insuffisance testiculaire, freinerait la post-hypophyse.

Ce schéma serait, il est vrai, réduit à néant, si l'hypothèse de base, à savoir l'identité du principe et de l'hormone, n'était pas valable et on ne peut affirmer qu'elle soit inattaquable.

On peut orienter l'explication de la résorption de l'ascite dans une autre direction.

La déficience hépatique des cirrhotiques empêche l'inactivation de la folliculine (Zondek) que l'on retrouve chez eux en excès dans les urines. Or, le rôle de rétention hydrique de la folliculine est bien connu et l'on peut se demander si la testostérone, qui a des actions antagonistes de la folliculine, n'agit pas en contrariant l'action de celle-ci, d'où diurèse.

Somme toute, il semble peu probable que la testostérone exerce une action diurétique directe.

Au contraire, on sait que la testostérone, outre ses fonctions de rétention protidique, est capable de retenir des ions Na avec imbibition hydrique secondaire.

Kenyon et ses collaborateurs ont signalé depuis longtemps déjà, l'apparition d'œdèmes chez les eunuques soumis à un traitement androgénique à des doses relativement faibles.

Cependant chez les cirrhotiques traités par la testostérone, on n'a jamais pu mettre en évidence une telle rétention d'eau ; au contraire, les tests d'élimination d'eau révèlent une augmentation de l'excrétion après traitement (Rosenak).

Il faut admettre que les circonstances spéciales d'interactions glandulaires et d'équilibre neuro-végétatif dans les cirrhoses bronzées, orientent davantage l'action de la testostérone vers l'augmentation de la diurèse.

En conclusion de cette étude de l'action de la testostérone sur la cirrhose, nous pouvons affirmer que l'adjonction de l'hormonothérapie au traitement classique doit être recommandée.

4^o ACTIONS SUBSIDIAIRES.

Nous avons vu que chez notre malade existait une discrète insuffisance cortico-surrénale comme le démontrait l'épreuve de Thorn, le taux absolu des eosinophiles étant de 568 par millimètre cube à jeun et de 642 quatre heures après l'injection intramusculaire de 1/3 de milligramme d'adrénaline.

Or, une nouvelle épreuve de Thorn, le 19 février 1950, c'est-à-dire 3 mois après la mise en œuvre du traitement androgénique, montre une réponse normale avec chute des eosinophiles de 582 à 160 par millimètre cube au bout de la quatrième heure.

L'insuffisance cortico-surrénale semble donc avoir été corrigée du fait du seul emploi de l'hormone testiculaire apparentée chimiquement aux stéroïdes cortico-surrénaux.

Il aurait été intéressant d'étudier l'action de la testostérone sur la pigmentation, mais celle-ci n'existait pas chez notre malade. D'une façon générale (De Gennes, Justin-Besançon) il y a tendance à l'atténuation de la mélanodermie sous l'influence de la testostérone.

Le fait est à retenir, même si l'action de la testostérone n'est pas plus efficace que celle de l'acide ascorbique.

Pour résumer notre étude sur la valeur thérapeutique de la testostérone, nous pouvons affirmer que son emploi sur le malade s'est entièrement justifié malgré des résultats partiels qui n'affectent pas le progrès d'ensemble acquis dans le cas de cirrhose bronzée que nous avons pris en considération.

II. — *LIPOMATOSE ET TRAITEMENT ANDROGÉNIQUE*

Comme nous le disions au début, l'intérêt de l'observation initiale ne réside pas seulement dans un succès thérapeutique offrant par ailleurs des sujets de discussion quant à son mécanisme.

Elle soulève aussi un problème en raison de l'apparition peu après le début du traitement d'une infiltration graisseuse très particulière. Problème de physiopathologie, puisque cette lipomatose évoque un trouble du métabolisme des graisses.

Nous commencerons par caractériser cette lipomatose et nous essaierons, en l'étudiant d'un point de vue nosologique, de la situer dans son cadre clinique, puis d'en élucider l'origine.

1^o CARACTÈRES DE LA LIPOMATOSE.

Lorsque le malade est sorti de l'hôpital nettement amélioré, sans ascite, il était par contre devenu obèse, presque monstrueux, d'une obésité à caractères bien spéciaux.

Il s'agissait, en effet, d'une infiltration graisseuse en nappe, réalisant l'aspect d'une lipomatose diffuse et symétrique. Les lipomes de consistance régulière sur lesquels la peau glissait, intéressaient uniquement le tronc et la racine des membres supérieurs (bras, épaules, aisselles) ne dépassant pas en haut une ligne passant par la base du cou, indemne ainsi que le facies, et respectant en bas les membres inférieurs, les creux inguinaux n'étant que très peu infiltrés.

La biopsie du lipome sacré ne montrait qu'une infiltration graisseuse tout à fait banale.

Ainsi décrite, cette lipomatose diffuse se distingue de la lipomatose nodulaire dont on connaît des cas exposés par MM. Abaza, Maire, Bloch et Woringer, à la société de Dermatologie en 1937.

Outre la disposition symétrique qui est commune à ces deux affections, la lipomatose nodulaire présente de petits nodules intéressant l'hypoderme, ne dépassant jamais la taille d'un œuf, disséminés un peu partout, mais siégeant de préférence au niveau des extrémités (face antérieure des avant-bras) à la partie basse du thorax et la partie haute de la paroi de l'abdomen, ainsi que dans les deux régions lombaires. Ces petits lipomes évoluant par poussées successives, s'accompagnent de phénomènes douloureux, de lésions vasculaires (ce sont des angioliipomes) et peut être aussi de lésions nerveuses.

La lipomatose de notre malade par contre se rapproche beaucoup d'une entité clinique décrite pour la première fois par Launois et Bensaude, en 1898.

Il s'agissait en fait d'une « adéno-lipomatose » diffuse et symétrique se situant dans le cadre de la pathologie lymphatique. Cette infiltration ganglionnaire intéressait d'abord la région cervicale, où elle était prédominante, puis gagnait les membres supérieurs, le thorax et l'abdomen.

Depuis cette description, l'hypothèse d'une participation ganglionnaire a été très discutée, puis abandonnée à la suite des travaux anatomiques de Roussy et des observations faites en 1938 par Caroli et Bensaude sur des cas de lipomatose diffuse et symétrique.

Ces auteurs admettent la prédominance cervicale, inexistante chez notre malade, et donnent une description frappante de cette adiposité qui confère aux malades une allure caricaturale de « lutteur de foire » avec un développement exagéré des régions axillaires et thoraciques supérieures, mamelonnaires en avant, trapéziennes en arrière.

Krick, élève de Caroli, dans sa thèse de doctorat, insiste sur un point qui retiendra particulièrement notre attention : l'association d'une lipomatose et d'une cirrhose déjà évoquée par Brunner.

Tous ces auteurs considérant la lésion hépatique

comme la plus constante des lésions viscérales de cette affection, émettent l'hypothèse que la lésion hépatique doit jouer un rôle essentiel dans la pathogénie de la lipomatose. Krick en particulier, souligne que la lésion hépatique peut demeurer latente, mais qu'au moment de l'apparition des lipomes, la palpation du foie et les épreuves biologiques permettent de la mettre en évidence, ce qui veut dire que la maladie de Launois et Bensaude se manifeste dans la phase de compensation de la cirrhose.

Le même auteur précise aussi que cette accumulation de graisses ne s'accompagne pas de troubles notables de l'équilibre lipidique du sang.

Toutefois dans tous les cas, l'éthylisme serait responsable des troubles par l'intermédiaire de la lésion hépatique, cette lipomatose étant un stigmate d'éthylisme aussi certain que celui de l'apparition d'une cirrhose de Laennec.

Notre cas de cirrhose bronzée confirme l'étude de Krick pour ce qui est des rapports de la lésion hépatique et de l'infiltration graisseuse (cette question sera reprise plus loin).

Mais nous sommes obligés de nier le rôle spécifique joué par l'alcool sur le trouble de la répartition des graisses, la température de notre malade étant hors de discussion.

2° GENÈSE DE LA LIPOMATOSE.

La liaison entre le traitement par la testostérone et la reprise de poids du malade est évidente.

Ce dernier pesait au plus bas 51 kg. 500 le 6 novembre 1949 et a atteint 60 kg. le 4 décembre 1949. Pendant la première moitié de cette période de 4 semaines se situent les injections intramusculaires de stérandryl et au milieu, le 23 novembre, se place l'injection sous-cutanée des pellets de testostérone. Le 19 février 1950, le malade pèse 70 kg.

Pour étudier ce problème des rapports lipomatose testostérone nous ferons appel aux trois facteurs suivants qui convergent semble-t-il vers l'explication cherchée :

- 1) Trouble latent du métabolisme des graisses,
- 2) Action de la testostérone sur ce métabolisme,
- 3) Apparition de la lipomatose au moment où le foie et le pancréas tendent à reprendre des fonctions normales.

* * *

Toute affection hépatique, et la cirrhose en particulier, peut normalement entraîner un trouble du métabolisme des graisses, en vertu du rôle prépondérant que joue le foie dans cette fonction à côté d'au-

tres fonctions métaboliques, protides, glucides, pour ne citer que les principales.

Il est maintenant bien connu qu'à partir du moment où les lipides sont parvenus dans le système circulatoire, ils passent en grande partie par le foie où s'opèrent des modifications diverses. Après quoi les lipides sont remis dans la circulation et vont gagner les territoires périphériques.

Le foie intervient principalement dans :

- la synthèse des phospholipides,
- l'estérification du cholestérol.

Le cholestérol estérifié et les phospholipides représentant la forme de transport majeure des lipides.

Les lipides subissent de perpétuels remaniements dans l'organisme :

- les lipides protoplasmiques (essentiellement des phospholipides) bien que d'un taux constant pour un tissu donné, sont remplacés au fur et à mesure que de nouveaux lipides sont fournis par l'alimentation, le foie se chargeant en outre, de synthétiser ces phospholipides à partir des réserves de l'organisme.
- les lipides de réserve (glycérides) par contre sont d'un taux extrêmement variable. Déposés dans certaines régions de l'organisme (pannicule adipeux sous cutané principalement) leur rôle physiologique est de fournir à l'organisme,

l'énergie vitale ; ils augmentent ou diminuent donc selon les besoins de l'économie, et l'organisme fait toujours appel aux réserves stockées précédemment plutôt qu'aux lipides alimentaires nouveaux.

Au cours de cette mobilisation lipidique le foie reste le centre de toutes les transformations.

Chez notre malade, cirrhose et lipomatose ne semblent pas s'accompagner d'un trouble humoral du métabolisme lipidique.

En effet, les chiffres obtenus :

Cholestérol 1, 65 gr.

Cholestérol libre 0, 70 gr.

Lipides totaux 6, 60 gr.

Acides gras 3, 275 gr.

sont sensiblement normaux.

Au témoignage de certains auteurs (Man, Kartin, Durlacher et Peters) le chiffre habituel des lipides, du phosphore et du cholestérol dans les cirrhoses est au-dessous de la normale. Nos chiffres sont par conséquent trop élevés.

Nous rapprochons notre observation d'un cas de cirrhose bronzée publié en 1948 par Lezner et Bowen dans lequel ces auteurs attribuent au pancréas un taux de lipémie exceptionnel de 10,37 gr. par litre.

Nous admettons cette origine pancréatique.

Il n'y a pas de doute que dans la cirrhose bronzée

l'atteinte hépatique est liée à celle du pancréas en dehors de tout syndrome diabétique.

Rappelons en effet l'expérience célèbre de Taylor, Steven et Reid sur un chat dépancréaté, qui démontre que l'atteinte pancréatique est indispensable dans la reproduction d'une sidérose viscérale.

D'ailleurs, anatomiquement, la sidérose intéresse presque toujours le pancréas.

Le rôle du pancréas dans le métabolisme des lipides est bien connu.

Rappelons que depuis longtemps déjà on a constaté une dégénérescence graisseuse du foie chez les chiens dépancréatés, dégénérescence corrigée par administration de pancréas cru. Plus récemment Dragstedt a isolé l'hormone « lipocaïc » secrétée par les cellules alpha et Best a établi que l'action lipotropique du pancréas était due à la méthionine et à la choline.

Il ressort de tout ceci que la testostérone a été appliquée sur un organisme déjà affecté par des troubles du métabolisme des graisses, et que ces troubles étaient d'origine à la fois hépatique et pancréatique.

* * *

Doit-on admettre une action directe de la testostérone sur le métabolisme des graisses ?

Une telle action n'a jamais été signalée ni expérimentalement, ni en clinique, bien que la testosté-

rone soit fréquemment employée en thérapeutique. Mais comme chez notre malade, nous avons déjà insisté sur la concordance chronologique entre le début du traitement androgénique et l'apparition de l'obésité, nous sommes en droit de supposer une action indirecte dont nous allons rechercher le processus.

La testostérone a élaboré de nouveaux tissus. Elle a pour cela retenu les protides, mais elle a également utilisé les glucides, ces derniers étant tout aussi nécessaires à la production de nouveaux tissus.

Devant cette «réquisition» de sucres et de protéines, pour ses besoins énergétiques nouveaux, l'organisme doit alors faire appel aux lipides, ce qui tend à mobiliser les graisses vers la périphérie. On a vu en effet, que les graisses de réserve stockées dans certains territoires de l'organisme étaient essentiellement utilisées à seule fin d'être brûlées pour fournir des calories.

*
* *

A partir du moment où le traitement est institué, l'organisme est comblé de protides, les combustibles augmentent, l'hépatite s'améliore.

Le foie a alors tendance à récupérer des fonctions métaboliques normales. On imagine que les fonctions lipidiques en particulier, vont s'orienter dans le sens d'une augmentation des phospholipides, dont le foie

réalise la synthèse et que les lipides, de ce fait, seront mobilisés pour être mis en réserve.

Il est probable, en outre, que cette mobilisation soit facilitée par l'adjonction au traitement de choline qui, obviant directement à la carence lipotropique du pancréas, augmente le taux de régénération des phospholipides.

* * *

Avant d'en finir avec la lipomatose et après avoir admis l'hypothèse d'une perturbation du métabolisme des lipides dans le sens d'une mobilisation excessive des graisses vers les territoires périphériques, nous remarquerons que le problème reste entier quant à l'explication de la répartition si spéciale des masses lipomateuses.

Nous avons vu que cette lipomatose, bien que respectant le facies et le cou, intéressait exclusivement le tronc et les membres supérieurs, particulièrement les bras, les épaules et les aisselles, les membres inférieurs demeurant absolument normaux.

Or, n'est ce pas là, « la disposition androïde » de répartition grasseuse chère aux morphologistes qui la distinguent ainsi de la « disposition gynoïde » caractérisée au contraire par une surcharge grasseuse localisée aux tissus sous cutanés de la ceinture pelvienne et des membres inférieurs. On ne pouvait en attendre moins de la testostérone.

CONCLUSIONS

Nous avons présenté l'observation exceptionnelle d'un malade atteint de cirrhose bronzée traité par la testostérone et chez lequel est apparue une lipomatose diffuse et symétrique.

I. — Nous avons insisté sur les effets remarquables de la testostérone :

1) Sur l'état général :

Par son action d'anabolisme protidique.

2) Sur les insuffisances glandulaires :

— l'insuffisance testiculaire,

— l'insuffisance cortico-surrénale,

— l'insuffisance hépatique.

avec mention de l'action de synergie existant entre la rétention protidique de l'hormone mâle et le traitement classique des cirrhoses, c'est-à-dire, régime de Patek associé à la méthionine.

3) Sur l'ascite et les œdèmes :

Cette question faisant entrevoir les rapports entre la testostérone et le métabolisme de l'eau.

Nous avons montré que malgré l'action de rétention hydrique habituellement dévolue aux androgènes, les circonstances spéciales d'interactions glandulaires au cours des cirrhoses bronzées, orientent la testostérone sur un effet diurétique.

Nous supposons qu'elle agit.

- soit en freinant la production de l'hormone antidiurétique hypophysaire à laquelle est apparenté le principe antidiurétique retrouvé dans les urines des cirrhotiques.
- soit en rendant au foie la fonction qu'il possède d'inactiver cette hormone.
- soit enfin, en neutralisant l'action de rétention hydrique des oestrogènes qui cessent d'être inactivés par un foie déficient.

II. — Nous avons parlé ensuite des rapports entre la cirrhose bronzée et la lipomatose diffuse symétrique apparue chez notre malade.

- 1) en montrant les parentés cliniques qui existent entre cette lipomatose et la maladie décrite autrefois par Launois et Bensaude.
- 2) En remarquant la fréquence de l'association d'une lipomatose avec une cirrhose.
- 3) En infirmant le rôle de l'éthylisme dans une telle association.

III. — Nous avons posé le problème de l'influence de la testostérone sur l'apparition de cette infiltration graisseuse particulière qui évoque un trouble du métabolisme des graisses, au moment même de l'amélioration clinique du malade.

Si nous connaissons le rôle du foie et du pancréas dans le métabolisme des lipides, les rapports entre la testostérone et le métabolisme sont parfaitement inconnus jusqu'à maintenant.

Nous avons envisagé ici seulement une action indirecte.

Partant de la fonction d'anabolisme protidique de la testostérone, nous avons déduit une mobilisation anormale des graisses vers la périphérie à la fois sous la dépendance de nouveaux besoins énergétiques de l'organisme et de l'amélioration fonctionnelle du foie et du pancréas, ces deux organes retrouvant sous l'influence de la testostérone des fonctions métaboliques normales.

Le problème est loin d'être résolu dans son entier. Il semble malgré tout que l'on soit arrivé à fixer le cadre dans lequel se situe la solution.

Vu :
Le Doyen,
LÉON BINET.

Vu :
Le Président,
JUSTIN-BESANÇON.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
Le Vice-Président du Conseil de l'Université de Paris,
LÉON BINET.

ANNEXES

OBSERVATION

DE MM. DE GENNES, MAHOUDAU ET BRICAIRE.

N° I

M. Ad... âgé de 47 ans, entre à Piccini le 26 août 1943, pour un syndrome caractérisé par de l'impuissance génitale, une grande asthénie, de la pigmentation. Le début remonte à janvier 1941. Il s'est annoncé par de l'impuissance, une asthénie croissante et un amaigrissement atteignant 10 kg. En même temps le malade accusait boulimie et pollakiurie nocturnes.

Un an plus tard, l'asthénie s'étant accentuée et compliquée de syncopes, la pigmentation de la face étant apparue, le malade se décide à consulter. Entre temps, on avait tenté un traitement par la cortine de synthèse sans aucun résultat. Le malade est hospitalisé le 26 août 1943. Il présente une pigmentation très foncée et diffuse de tout le tégument, prédominant aux parties exposées au soleil. Cette pigmentation est ardoisée, et se rapproche plus de celle des argyriques que de celle des addisoniens. Elle existe également à la face interne des lèvres et de la muqueuse jugale. Le malade est très asthénique, mais sa courbe d'effort ne s'affaisse que lentement. Il a maigri de 23 kgs.

La tension artérielle est à 10-4 à l'entrée, mais remonte rapidement et spontanément à 12-8. L'examen révèle par ailleurs, un très gros foie débordant de 25 cm le rebord costal et descendant jusque dans la fosse iliaque. Sa surface est lisse, non douloureuse.

La rate est percutable. Il n'y a ni ascite, ni œdème, ni circulation veineuse collatérale.

Il n'y a pas de diabète vrai, pas de glycosurie. La glycémie est à 0,95, mais l'épreuve d'hyperglycémie provoquée montre

une élévation précoce et normale de la flèche d'hyperglycémie à 2,40 gr.

Par ailleurs, la formule sanguine est normale, l'azotémie normale, l'élimination de galactose légèrement allongée.

Réflexes N.

Appareil génital d'apparence normale.

Rien au cœur. Electro. N.

Chimisme humoral	{	Glycémie	0,95 gr.
		Lipides totaux	6,05 gr.
		Cholestérol	1,91 gr.

Donc, cirrhose pigmentaire simple, sans diabète, sans ascite, sans troubles cardiaques, mais avec une nette prédominance des troubles génitaux qui ont précédé d'un an l'apparition du syndrome clinique.

Sur la foi de ce symptôme, le malade après s'être reposé deux mois à l'hôpital, entreprend un traitement par la testostérone à haute dose (25 mgr. de propionate, tous les 2 jours pendant 34 jours).

Dès la 4^e injection, le malade ressent un bien-être inhabituel, voit son asthénie s'atténuer et son impuissance disparaître. Il peut marcher, monter les escaliers, reprendre son métier de journaliste. Le bienfait se maintient pendant 40 jours environ, au bout desquels l'impuissance, puis l'asthénie réapparaissent.

Le malade revu à ce moment est cependant très amélioré. La pigmentation a diminué, l'hépatomégalie a régressé, mais cette régression avait commencé dès le séjour à l'hôpital avant toute injection de testostérone.

Dans les mois qui suivent, une nouvelle série de 10 piqures de 25 mgr. de propionate de testostérone donne des résultats encore très appréciables, mais moins nets que dans la première série.

Aujourd'hui, le malade est à nouveau légèrement asthénique et presque totalement impuissant. Il est revenu pour réclamer l'ordonnance d'une nouvelle série d'hormone mâle ou d'une greffe sous cutanée de comprimés d'hormone dont nous lui avions parlé.

Son foie a diminué des deux tiers de son volume. La pigmentation persiste mais reste assez discrète. L'état général est bon. Le malade a pu reprendre son métier. Il a engraisé de 12 kgs.

OBSERVATIONS

DE MM. JUSTIN-BESANÇON, KLOTZ, BARBIER, VILLIAUMEZ.

N° II

Examen :

Pigmentation ardoisée,
Hépatomégalie considérable,
Rate palpable,
Très grosse asthénie,
Pas d'hypertrophie testiculaire, mais modification importante de la puissance sexuelle,
Glycémie 0, 85 gr., hyperglycémie provoquée normale,
17 cétos, 4.34 mgr. par 24 heures.

Traitement :

Implantation de 500 mgr. de testostérone (mai 1948),
Disparition de l'asthénie,
Amélioration physique et psychique, reprise de poids,
Le 7 octobre 17 cétos 3,87 mgr.,
Le 21 octobre 17 cétos 3,90 mgr.,
Le 22 octobre, 2^e implantation de 500 mgr. de testostérone,
Le 30 octobre 17 cétos 4 mgr.,
Le 1^{er} janvier 1949 — Disparition totale de l'asthénie —
Force musculaire satisfaisante — Reprise d'une dizaine de kilogs. Le malade effectue un travail pénible,
Taux des 17 cétos 6,89 mgr.,
Pas de modification de l'hépatomégalie,
Très légère diminution de la pigmentation,
Le 27 avril 1949, 17 cétos 7,82 mgr.,
12 mars 1949, 3^e implantation pour maintenir les résultats acquis.

N° III

Examen :

Hépatomégalie lisse considérable,
Pigmentation ardoisée,
Système pileux très discret,
Atteinte fonctionnelle sexuelle importante :
17 cétos, 3 mgr.,
Diabète équilibré.

Traitement :

27 janvier 1948, 1^{re} implantation de testostérone 500 mgr.,
Amélioration surprenante de la résistance générale et
de la force musculaire. Le malade peut faire des ascensions
en montagne. Son poids passe de 56 à 63 kgs,

Sa puissance sexuelle est redevenue normale. Légère
diminution de la pigmentation,

Après 6 mois, rechute. Le 10 décembre 1948, 2^e implan-
tation (400 mgr.). Nouvelle amélioration, prise de 7 kgs.
Exercice actif d'une profession pénible,

Fonctions génitales normales,

17 cétos 8 mgr. 6,

Après 6 mois, le résultat se maintient.

N° IV

(M. Gia, 52 ans).

Examen :

Pigmentation gris ardoisé,
Hépatomégalie considérable,
Glycémie N,
17 cétos, 3 mgr. par 24 heures.

Traitement :

Le 24 septembre 1948, implantation de testostérone,
500 mgr.,

Peu après, 17 cétos, 3 mgr. Aucune modification des
troubles sexuels. Par contre, transformation de l'état général
et reprise de 5 kgs.,

Le 16 janvier 1949, 17 cétos, 3,9 mgr.,

Le 2 février 1949, 2^e implantation, 500 mgr.,

Le 27 mars 1949, 17 cétos, 5,4 mgr.,

La transformation de l'état général s'est maintenue
cinq mois.

BIBLIOGRAPHIE

ABAZA (A.), PARAF (A.), DESECHALIERS (J.), GRÉGOIRE (M.).
— « Cirrhose pigmentaire et lipomatose » (*Bull. et mem. Soc. méd. hôp. Paris*, 10 et 17 mars 1950, **66**, 367).

BRUNNER. — cité par Caroli.

CANIVET. — « Métabolisme des lipides » (*Sem. d. Hôp. Paris*, 22 nov. 1949, **25**, 3603).

CAROLI (J.), et BENSAUDE (A.). — « Sur quelques cas de maladie de Launois-Bensaude » (*Le documentaire médical*, mai 1938, n° 33, pp. 15-18).

CASTAIGNE (P.). — « Physiologie du pancréas endocrine » (*Presse médicale*, 3 mai 1950, **58**, 502).

COPEMAN (W.S.C.). — « Fibro-fatty tissue and its relation to « rheumatic » syndromes » (*British Med. Journ.*, 23 juill. 1949, **2**, 191).

DE GENNES, MAHOUDEAU et BRICAIRE. — Cirrhose pigmentaire avec troubles endocriniens. Action de la testostérone » (*Bull. et mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 6 oct. 1944, **60**, 336).

EVERSOLE, BIRNIE (J.) et GAUNT (R.). — « Inactivation of posterior pituitary antidiuretic hormone by the liver » (*Endocrinology*, oct. 1949, **45**, 378).

GABUZDA (G. J.) et ECKHARDT (R. D.) et DAVIDSON (C.). — « Effect of lipotropic agents, testostérone propionate and dietary protein upon nitrogen balance in patients with liver disease » (*Journ. Clin. Invest.*, juill. 1949, **38**, 783).

HALL, CHARLES (A.), BOY FRAME et DRILL (V. A.). — « Renal excretion of water and antidiuretic substances in patients with hepatic cirrhosis and rats with dietary liver injury » (*Endocrinology*, janv. 1949, **44**, 76).

- JUSTIN-BESANÇON (L.), KLOTZ (H.P.), BARBIER (P.) et VILLIAUMEZ. — « Effondrement des 17 cétostéroïdes urinaires et l'intérêt de l'implantation de la testostérone dans la cirrhose bronzée » (*Bull. mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 17 mars 1950, **66**, 414).
- KENYON (A.T.). — « Comparative metabolic influences of testicular and ovarian hormones in man » (*Biological Symposia*, 1942, **9**, 11).
- KENYON, SANDIFORD (I.), BRYAN (A. H.), KNOWLTON (K.) et KOCK (F.C.). — « Effet of testosterone propionate in eunuchoidism » (*Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.*, 1938, **37**, 683).
- KORENCHEVSKY, HALL, BLACKMAN, THOMAS et HOWARD, cités par Rosenak.
- KRICH (G. B.). — « Contribution à l'étude de l'adéno-lipomatose symétrique à prédominance cervicale », thèse de doctorat, Paris, 1938.
- LEMAIRE (A.). — « Cirrhoses pigmentaires » (*Encyclopédie médico-chirurgicale*, FOIE, fasc., 7034, 2^e éd., 9-1941).
- LENZNER (A. R.) et BOWEN (B. D.). — « Lipemia in hemochromatosis » (*New England Journ. Med.*, déc. 1948, **239**, 998).
- MAIRE (G.), WORINGER (F.), ABABA (A.) et BLOCH. — « A propos de 3 cas de lipomes nodulaires symétriques » (*Bull. Soc. franç. dermat. et syphil.*, 1937, **44**, 583).
- MAN, KARTIN, DURLACHER et PETERS. — « Lipids of serum and liver in patients with hepatic diseases » (*Journ. Clin. Invest.*, 1935, **24**, 623-643).
- MAN et PETERS. — « Serum lipoids in diabetes » (*Journ. Clin. Invest.*, 1935, **14**, 579-594).
- RALLI, ROBSON, CLARKE, HOAGLAND. — (*Journ. Clin. Invest.*, 1945, **24**, 316).
- ROSENAK, MOSER et HOWELL. — « The effect of administration of testosterone propionate on excretion of water in patients with cirrhosis of the liver » (*Gastroenterology*, mars 1950, **14**, 382).

ROSENAK, ROLLIN, MOSER, KILFORE. — « Treatement of cirrhosis of the liver with testosterone propionate » (*Gastroenterology*, 1947, **9**, 1695).

ROYER DE VERICOURT. — « Syndrome endocrino-hepato myocardique (à propos d'observations sur des cas de cirrhose pigmentaire) », thèse Paris, 1935, Masson Ed.

TAYLOR (J.), STIVEN (D.) et REID (E. W.). — « Hemochromatosis in a depancreatized cat » (*Journ. Path. Bact.*, nov. 1931, **34**, 793).

TRAISSAC. — « La cirrhose pigmentaire. La mélanosidérose cirrhotique » (*La revue du foie*, nov.-déc. 1946, **6**, 370).

VAGUE. — « Intérêt de la mesure de la répartition graisseuse en pathologie » (*Bull. et mém. Soc. méd. Hôp. Paris*, 29 nov. 1950, **66**, 1572).

VAGUE. — « Différenciation sexuelle et répartition graisseuse » (*Sem. d. Hop. Paris*, 2 juill. 1950, **25**, 2387).